Ueber
den therapeutischen Gebrauch von diastatischem Ferment.

Dissertation

bei der

Meldung zum Doktorexamen

der medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

von

Heinrich Koch

aus Altenwerder.

BONN 1897.
Buch- und Steindruckerei Jos. Bach Wwe.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Meinen lieben Eltern.

In der Mundhöhle spielen sich eine Reihe von Prozessen ab, die für die Verdauung und Assimilation der Nährstoffe von grosser Bedeutung sind. Zunächst findet hierselbst die rein mechanische Verkleinerung der aufgenommenen Nahrung statt, wobei die Speichelflüssigkeit durch Schlüpfrigmachung und gleichmässiger Verarbeitung derselben von hervorragender Bedeutung ist. Aber nicht nur das im Speichel vorhandene Wasser, sondern auch das hierin gelöste diastatische Ferment dient diesem Zwecke, denn die kurze Zeit, während deren die Bissen in der Mundhöhle mit dem Speichel respektive dem darin enthaltenen Ptyalin in Berührung kommen, reicht aus, um einen beträchtlichen Teil der in der Nahrung enthaltenen Stärke in lösliche Produkte, also in die verschiedenen Dextrinarten respektive in Dextrose umzuwandeln. Freilich handelt es sich hierbei nur um die Umwandlung eines Teils der Stärke, denn diese Umwandlung in lösliche Produkte, die unter normalen Verhältnissen eine sehr vollständige ist, wird in bei weitem überwiegendem Masse erst im Darm ausgeführt.

Es ist entschieden von Interesse, festzustellen, wie gross normaler Weise diejenige Stärkenmenge ist, die

unter dem Einfluss des Ptytalins sacharificiert wird. Wir bestimmten diese Menge in freilich nur sehr oberflächlicher Weise dadurch, dass wir ein Cake von bekanntem Gewicht eine Minute lang kauten, den Inhalt des Mundes mit einer bestimmten Wassermenge ausspülten und hierauf in dem Filtrat des so erhaltenen Gemenges den Zuckergehalt bestimmten. Es ergab sich dabei, das durchschnittlich mehr als 10% der in der Nahrung enthaltenen Stärke sacharificiert war.

Die durch das Ptyalin bewirkte Sacharificierung ist aber in Wirklichkeit zweifellos in der Regel grösser. Zunächst deshalb, weil dieselbe unter Umständen noch eine Zeitlang im Magen fortdauert. Dies gilt immer unter normalen Verhältnissen für die am Anfang einer Mahlzeit verschluckten Bissen. Denn diese gelangen in den Magen zu einer Zeit, wo derselbe noch völlig leer oder erst im Beginn der Sekretion sich befindet. Da nachgewiesen worden ist, dass die diastatische Wirkung des Ptyalins erst sistiert bei einem Salzsäuregehalt von 0,01%, so kann demnach in jenen am Anfange einer Mahlzeit in den Magen gelangten Bissen die Umwandlung der Stärke in lösliche Produkte zunächst noch weiter vor sich gehen. In gewissem Sinne kann das zweifellos auch für die späteren Bissen zutreffen, denn der in den Magen gelangte Bissen wird, auch wenn der Magen gefüllt ist, nicht sofort von der Magenflüssigkeit völlig durchdrungen werden. Es wird also immerhin auf eine kurze Zeit die diastatische Wirkung des Ptyalins fortwirken können. Sobald allerdings die sauere Flüssigkeit den Bissen durchdrungen hat, respektive sobald die Acidität den Prozentgehalt von 0,01 erreicht hat, hört jede weitere Ptyalinwirkung auf. Uebrigens ist damit nicht gesagt, dass sie nicht später wieder zur

Geltung kommen kann, denn es liegen keine Versuche darüber vor, ob das Ptyalin durch die Salzsäure nur unwirksam gemacht oder ob es durch dieselbe vollständig zerstört wird. Wenn nur ersteres der Fall ist, so könnte die Wirkung des Speichelfermentes wieder sich geltend machen, nachdem die Ingesta aus dem Magen in den Darm gelangt sind, respektive nachdem der Speisebrei wieder neutrale oder sogar alkalische Reaktion angenommen hat. Dass die Verhältnisse in der That so liegen, wird durch die Beobachtung von F. Müller[1]) wahrscheinlich gemacht. Dieser Autor untersuchte nämlich diejenigen Störungen, welche in der Verdauung, respektive in der Ausnutzung der Nahrungsstoffe sich ergeben, wenn der Pankreassaft, sei es durch Verödung der Bauchspeicheldrüsse, sei es durch Verstopfung oder Compression des ductus pancreaticus nicht in den Darminhalt gelangte. Er fand hierbei eine ausgesprochene qualitative Aenderung des Kotfettes, indem dasselbe in viel geringerem Masse als normaler Weise gespalten erschien. Auch die Verdauung des Fleisches erschien weniger vollständig als normaler Weise. Dagegen war die Verdauung und Resorption der Amylaceen garnicht gestört, also trotzdem das diastatische Bauchspeichelferment im Darminhalt fehlte.

Es liegt nahe, anzunehmen, dass in diesen Fällen das verschluckte Ptyalin vikariierend für die Pankreasdiastase eintrat und, wenn dies in der That der Fall war, so folgt daraus natürlich, dass auch unter normalen Verhältnissen die Ptyalinwirkung im Darm wieder zur Geltung kommt. Aber abgesehen hiervon ist die Sacharificierung der Stärke in der Mundhöhle, respektive vor Beginn der Darmverdauung für die Assimilation der

1) Zeitschrift für klin. Medicin, 1887. Band IX. Seite 45.

Kohlehydrate, wenn sie auch nicht sehr gross ist, von Wichtigkeit, weil durch die Versuche von v. Mering u. A. nachgewiesen ist, dass schon im Magen selbst eine bemerkenswerte Resorption von Zucker stattfindet.

Ausser dieser direkten amylolytischen Wirkung soll dem Speichel respektive den durch ihn gebildeten Umwandlungsprodukten der Stärke nach den Beobachtungen von Sticker u. A. auch ein wesentlicher Einfluss auf die Sekretion des Magensaftes zukommen.

Zu der Aufstellung dieses Satzes gab den ersten Anlass die genauere Beobachtung eines Krankheitsfalles, bei dem die Speichelsecretion ohne nachweisbare Ursache aufgehoben war.

Die betreffende Patientin zeigte als einzige Abnormität nahezu völlige Trockenheit der Mundhöhle und die Unmöglichkeit, selbst bei Anwendung der stärksten lokalen Reize eine ersichtliche Speichelsekretion in derselben hervorzurufen. Säuren, Alkalien, Kochsalz, Chinin blieben ebenso wirkungslos wie der faradische Pinsel. Bei Anwendung der Säuren trat nur ein wenig glasiges Sekret am Boden der Mundhöhle hervor.

Die Untersuchung des Mageninhaltes bei dieser Patientin 5 Stunden nach der Hauptmahlzeit unter Berücksichtigung der Riegel'schen Methode ergab an zwei aufeinanderfolgenden Tagen sehr schlechte Verdauung der Ingesta. Sowohl Fleischstücke als Gerstenkörner und Brotbröckel waren in dem groben Speisebrei mit blossem Auge erkennbar. Die Jodstärkereaktion im Filtrat war sehr stark, die Trommer'sche Probe kaum ausgesprochen. Albumin, Syntonin und Hemialbumose waren reichlich vorhanden. Die Peptonreaktion fiel zwar positiv aus, aber nur sehr schwach.

Die Untersuchung des Filtrates auf seine peptische Kraft ergab, dass ein Eiweissscheibchen von 1,5 mm Dicke und 10 mm Durchmesser in 20 ccm des Magensaftes erst innerhalb 180 resp. 220 Minuten aufgelöst wurde. Auch bei genügender Ansäuerung der Verdauungsflüssigkeit ergab sich eine Verdauungsfrist von 160 und 250 Minuten.

Sticker kam daher zu der Diagnose: Aufgehobene Speichelsekretion. Verminderte Magensaftabsonderung. Die Ursache beider Anomalien blieb vorläufig unbekannt.

Eine zur Anregung der Speichelsekretion verordnete Jaborandiinfus erreichte nicht nur diesen Zweck, sondern es verschwanden danach auch die Verdauungsbeschwerden subjektiver Art und die Untersuchung des Mageninhaltes ergab normale Sekretion.

Dieses Ergebnis regte bei Sticker den Gedanken an, dass eine Wechselbeziehung zwischen Speichel- und Magensekretion bestehen möge, wie das bereits früher von Wiigth angenommen worden war. Uebrigens muss darauf hingewiesen werden, dass der obige Fall nicht mit absoluter Sicherheit in diesem Sinne spricht, denn es ist nach früheren Versuchen bekannt, dass die Jaborandirinde respektive deren wirksames Alkaloid, das Pilokarpin, nicht nur die Speichelsekretion, sondern auch die Magensaftabsonderung vermehrt.

Um den oben erwähnten Gedanken zu prüfen, führte Sticker eine Reihe von Versuchen aus. Er wurde hierbei von den Beobachtungen Schiff's geleitet, wonach die Zwischenstufe der Amylolyse, das Dextrin, als Peptogen, das heisst als Anregungsmittel zur Magensaftbildung gelten soll.

Er stellte bei einem Patienten mit Hyperacidität des Magensaftes folgenden Versuch an: „Drei feingehackte gesottene Eier (mit Ausschluss der Dotter) werden nebst 150 ccm einer zweiprozentigen Stärkeabkochung und 100 ccm Wasser in den seit 12 Stunden nüchternen Magen durch die Sonde eingeführt. Das Speichelschlucken wird bis zur Ausheberung, welche er nach Verlauf von zwei Stunden vornahm, durch Ausspucken des Speichels verhütet. — Im Ausgeheberten, welches etwa 150 ccm betrug, fanden sich noch eine Menge Stärkeklümpchen, viele Eierstückchen. Es gab starke Jodstärkereaktion nebenher aber auch eine ziemlich starke Trommersche Probe. Sein Salzsäuregehalt betrug 0,125%. Die Biuretreaktion fiel schwach aus; bei der Verdauungsprobe an einem Eiweissscheibchen in Brutwärme wurde selbst bei genügender Ansäuerung des Filtrates erst nach über $1^1/_2$ Stunde die Auflösung des Eiweisses beobachtet.

Ein Kontrollversuch wurde am folgenden Tage so angestellt, dass das Versuchsobjekt das Eiweiss dreier Eier selbst mit den Zähnen zerkleinerte und dazu den Stärkekleister ass und das Wasser trank, dann das Speichelverschlucken nicht vermied und nach 2 Stunden ausgehebert wurde. Der Magen war leer.

In einem zweiten Kontrollversuche mit 4 Eiern konnte nach 4 Stunden noch etwa 80 ccm Mageninhalt ausgepumpt werden, der nur ganz spärliche Eierpartikelchen enthielt, keine Jodreaktion ergab, eine Acidität von 0,25% H Cl zeigte und seine Eiweissscheibchen bereits in 54 Minuten verdaute. —

An einem anderen Tage wiederholte er den ersten Versuch mit exakterer Anordnung. Mit Rücksicht auf die unzweifelhafte Amylolyse im ersten Versuch und in

der Erwägung, dass während des Schlafens immer Speichel in den Magen hinabfliesst, spülte er den nüchternen Magen mit lauwarmem Wasser gründlich aus und goss dann erst die Eierstärkespeise mittelst der Sonde ein. Das Hinabschlucken des Speichels wurde diesmal durch ein in den Mund genommenes und von Zeit zu Zeit ausgepresstes Schwämmchen verhindert.

Nach zwei Stunden konnten reichliche Eierstückchen und Stärkekleisterstückchen ausgehebert werden. Die Jodstärkeprobe fiel stark positiv, die Trommer'sche Reaktion sehr schwach aus. Das unverdünnte Filtrat hatte eine Acidität von 0,09% HCl; es verdaute auch bei einer Ansäuerung auf 0,2% HCl das Eiweissscheibchen in 12 Stunden nur sehr unvollständig.

Es ergab sich also als Resultat dieser Versuche, dass Aufhebung der Speichelwirkung bei einer aus Eiweiss und Amylum zusammengesetzten Mahlzeit eine auffallende Verzögerung der chemischen Magenfunktion zur Folge hatte, während unter sonst gleichen Bedingungen bei unbehindertem Speichelzufluss die Magenverdauung regelrecht von statten ging.

Weitere Versuche, die in ähnlicher Weise, jedoch unter Ausschaltung der Stärkezufuhr vorgenommen wurden, zeigten, dass auch unabhängig von dem Ausfall der Peptone der alleinige Ausfall der Speichelwirkung mit einer Herabsetzung der specifischen Magensekretion einhergeht. — Diese Beobachtungen wurden später von Biernacki[1]) wiederholt resp. erweitert. Auch er spricht sich dahin aus, dass die motorische und sekretorische Leistungsfähigkeit des Magens unter normalen Verhältnissen beim

[1]) Zeitschrift für klinische Medicin 1892.

Einnehmen der Nahrung durch den Mund unter Beimischung des Speichels viel besser ist als nach der Einführung derselben durch die Sonde beim gleichzeitigen Ausschluss der Beimischung von Speichel zur Nahrung und im Magen. Aus dem Mitgeteilten geht dann noch hervor, dass die Mundverdauung und speciell die Wirkung des Speichels von ausserordentlicher Bedeutung nicht nur für die Zerkleinerung der Nahrung, sondern auch für die Lösung der stärkemehlhaltigen Bestandteile und für die Anregung der Magensekretion ist.

Die Bedeutung der Speichelwirkung wird besonders offenkundig unter Verhältnissen, wo sie unzureichend resp. wo sie pathologischer Weise in ihrer Wirkung gestört wird. In ersterer Beziehung sind zu erwähnen die ersten Lebensmonate des Säuglings, wo die Speichelsekretion und zugleich eine Sekretion des Ptyalins eine verhältnismässig geringfügige ist. Ferner gehören hierher diejenigen Fälle, wo infolge von vikariierender Wasserausscheidung auf anderm Wege als durch die Speicheldrüsen eine Herabsetzung der Speichelsekretion und infolge dessen eine abnorme Trockenheit der Mundhöhle resultiert. Hier sind zu erwähnen der diabetes mellitus und insipidus, die Schrumpfnieren, starke Blutungen, Diarrhöen, Erbrechen und hohes Fieber. Aber auch bei anderen Kranken, z. B. Chlorose, Leukämie, Carcinom und andere kachektische Zustände finden wir nicht selten eine abnorme Trockenheit der Mundhöhle. Die Beschwerden, welche hierdurch veranlasst werden, können sehr beträchtlich sein und die Nahrungsaufnahme wesentlich erschweren, indem wegen der abnormen Trockenheit das Herunterschlucken der Bissen erschwert ist.

Andererseits macht sich der Mangel hinreichenden

diastatischen Fermentes bei Säuglingen bemerkbar, wenn man denselben stärkemehlhaltige Nahrung giebt, indem sich hierbei die mannigfachsten Störungen der Verdauung resp. Darmthätigkeit zeigen. Abgesehen von den zuletzt erwähnten Fällen, wo man die Darreichung stärkemehlhaltiger Speisen am besten vermeidet, erreicht man in den anderen Fällen, wo eine abnorme Trockenheit der Mundhöhle besteht, schon viel durch blosse Anfeuchtung derselben. Aber es erscheint schon a priori ratsam, mit der zugeführten Flüssigkeit noch ein diastatisches Ferment zu verabreichen, um eine Umwandlung der stärkemehlhaltigen Bestandteile in lösliche Produkte und damit zugleich eine schlüpfrige Beschaffenheit und besseres Hinabgleiten der Ingesta zu bewirken. Derartige Fermente werden bekanntlich fabrikmässig hergestellt. Das gebräuchlichste ist das Malzextrakt. Ueber dessen Anwendung findet sich in dem Lehrbuch von Munk und Uffelmann[1]) folgende Mitteilungen:

„Malzextract hat ausser Wasser und Eiweiss, Dextrin, Zucker und Salz keine Spur von Amylum. Die chemische Zusammensetzung ist:

8% Eiweiss	3,5% Salz
25% Dextrin	31,5-33,5% Wasser
30% Zucker	

Das Leube'sche Malzextrakt enthält:

5,45% Eiweiss	36,0 % Zucker
30,2 % Dextrin	1,35% Salze

Man kann nun ein solches Malzextrakt den Getreidemehlsuppen im Verhältnis von 45,0 Gr. = 3 Essl. voll auf 350—400 ccm zusetzen. Die Vermischung würde

1) Munk und Uffelmann: Die Ernährung des gesunden und kranken Menschen, 1887, Seite 461.

dann enthalten:

ca. 3,2% Eiweiss	ca. 1% Fett
„ 17-19% Kohlehydrate	„ 1% Salz

Der Nährwert würde demnach etwa der doppelte der gewöhnlichen Krankensuppen sein.

Ein noch grösserer diätetischer Vorteil liegt in der Verwendung von Diastasen-Malzextrakt, d. h. einem Extrakt, welches bei einer Temperatur von ca. 55 ° C. eingedampft wurde. Dasselbe hat die nämlichen Nährstoffe wie Malzextrakt überhaupt, vermag aber durch seinen Gehalt an Diastase Stärkemehl in Maltose überzuführen. Von welch hoher Bedeutung dieses für die Krankenernährung sein kann und in der Regel wird, liegt auf der Hand.

Sind wir doch imstande, mit dem Diastase-Malzextrakt die Verdaulichkeit der Getreidemehlzubereitungen um Erhebliches zu erhöhen. Die Anwendung würde folgende sein:

Man stellt die Getreidemehlsuppe in der früher angegebenen Weise her, lässt sie auf 55 ° C. erkalten, setzt nunmehr auf 1 Liter 10 g, und wenn man gleichzeitig mehr Nährstoffe zuführen will, 50 g oder noch mehr Diastase-Malzextrakt zu, rührt tüchtig um und erhält die Masse 6—8 Minuten auf annähernd der gleichen Temperatur. Ebensogut kann man aber auch das Malzextrakt der Suppe in dem Anfangsstadium ihrer Bereitung, nämlich dann hinzufügen, wenn sie erst Temperatur von 50—55 ° C. erreicht hat. Man erhält sie dann auf dieser Wärme 6—8 Minuten, rührt inzwischen stark um und kocht dann darauf.“

Ein weiteres diastatisches Ferment, welches in Amerika fabrikmässig dargestellt wird, ist die Taka

Diastase, die ein japan. Chemiker Jokichi Takamine entdeckte, als er für den kostspieligen, langdauernden nnd ungesunden Malzprozess beim Brauen und Destillieren ein besseres Umwandlungs- und Fermentierungsmittel finden wollte. Er unternahm mit dem Prof. Atchinson von der Universität Tokio zahlreiche Versuche mit Schwämmen und Schimmelpilzen, um eine Pflanzengattung zu finden, die beide Eigenschaften besass, erstens die in Cerealien enthaltene Stärke in Zucker, zweitens den so erhaltenen Zucker in Alkohol zu verwandeln. Nach einer erschöpfenden Reihe von Studien fand er endlich seinen Wunsch erfüllt in dem fungus der Spezies Eurotium oryzae, einem Mycelial der Familie Aspergillus. Diese besass noch eine dritte Eigenschaft, nämlich diejenige, die hohe und künstliche Entwicklung der beiden andern auszuhalten. Das beste und zugänglichste Medium für die Zucht des Samens dieses mikroskopisch kleinen Pilzes ist gewöhnliche hydrolysierte Weizenkleie, auf deren Flocken die Pflanze mit grosser Schnelligkeit wächst. Während des Wachstums wird sie, um ihren eigenen Samen zu produzieren, mit gewissen Salzen fertilisiert, und sobald sie zur Reife gekommen, ein Prozess, der ungefähr 5 Tage lang dauert, wird sie „Taka Moyaski“ genannt. Wenn sie für Handelszwecke gezogen wird, wird sie nicht fertilisiert und nicht zu voller Reife zugelassen. Das Handelsprodukt heisst „Taka-Koji“. Wenn man Taka-Koji mit einem Mikroskop untersucht, zeigt die Kleie, nachdem sie 36—40 Stunden in einer feuchten Temperatur von 80 ° F. gewesen, dass die Wurzeln, welche sich über die ganze Oberfläche der Kleie ausbreiten, buchstäblich mit kleinen Krystallen von reiner Diastase bedeckt sind. Auf der Spitze des Mycelial hat sich ein kleiner Kopf gebildet, in welchem der Samen

und Blütenstaub vorhanden sind. Während die Diastase an den Wurzeln das Ferment ist, welches Stärke in Zucker verwandelt, entwickelt der unreife, mit Blütenstaub durchsetzte Samen, den man in dieser Verfassung Sporen nennen könnte, das Ferment, welches Zucker in Alkohol verwandelt und das jetzt die Stelle von Hefe einnimmt, ebenso wie die Diastase das Malz ersetzt. Es ist sonderbar, dass, wenn die beiden charakteristischen Eigenschaften des fungus bei der oben beschriebenen niederen Kultur zu grösster Vollkommenheit gelangen, ihre Wirkungskraft den höchsten Grad kommerzieller Nutzbarkeit erweist; aber wenn man höhere Temperatur und Fertilisation anwendet, so findet sich, dass die Diastase ganz absorbiert wird von den Wurzeln, um den Samen im Kopfe des Mycelials zu ernähren und zur vollen Reife zu bringen. Sie ist dann nur von geringem Nutzen für die Umwandlung und Fermentierung. Takamine erhält seine Diastase in fast reiner und konzentrierter Form durch Gebrauch der Perkolatoren, wodurch die Diastase mit Wasser, in dem sie löslich ist, von der Kleie weggeschwemmt wird. Sie ist nicht löslich in Alkohol. Im getrockneten Zustande ist sie rein krystallinisch und lässt sich aufbewahren, so lange man will. Das gereinigte diastatische Produkt besteht aus kleinen, zähen, gummiartigen Partikeln von hellbrauner Farbe. Es sieht ungefähr aus wie ganz klein gebrochener Schellack und ist fast geschmacklos, aber teilt der Zunge ein besonderes Gefühl mit, das seine digestive Eigenschaft anzeigt. Eine Analyse hatte folgendes Resultat:

Flüssigkeit	15,4 %
Albuminoide (N = 3,65)	22,80 „
Mineralstoffe, hauptsächlich bestehend aus lösbarem Phosphat	16,22 „

Nicht stickstoffhaltiger Stoff, wahrscheinlich Karbolhydrate . . . . . 45,52 %

Als man versuchsweise eine abgewogene Menge in eine gewöhnliche Stärkelösung that, ergab sich, dass letztere, die mehr als 100 mal so schwer war als erstere, sich bei Blutwärme in 30 Minuten vollständig verwandelt hatte. Bei höherer Temperatur würde demnach eine weit grössere Quantität verwandelt werden.

Wie bereits gesagt, besitzt Taka-Koji zwei durchaus verschiedene Eigenschaften, die diastatische und die fermentative. Durch Sieben kann der fermentartige Teil direkt in der Form eines feinen Pulvers von der getrockneten Masse ausgeschieden werden. Dieses Pulver enthält die Blüten des fungus. Der nach dem Sieben zurückbleibende Rest kann als diastatisches Mittel gebraucht werden. Die beiden Kräfte können zusammen aus dem Taka-Koji extrahiert werden, indem es im Wasser geweicht, dann kräftig gerührt und ausgedrückt wird. Der fermentative Teil, im Wasser unlöslich, wird durch die Reibung ausgeschieden und schwimmt in der Flüssigkeit, während der diastatische Teil sich im Wasser auflöst. Diese Methode kann, so oft man will, wiederholt werden, um gründliche Trennung herbeizuführen. Das Ferment kann aus dieser Lösung durch Abguss oder Filtrirung gewonnen werden. Seine Farbe variirt je nach Art der fungi. Es besteht aus mikroskopischen, sphärischen Zellen, welche die Eigenschaft besitzen, sich in alkoholische Fermentzellen zu verwandeln, wenn sie unter geeigneten Bedingungen in eine Zuckerlösung getaucht werden. Takamine gebraucht den mikroskopischen fungus Eurotium oryzae mit günstigstem Resultat, aber andere Schimmelpilze, die dem genus Aspergillus, Mucor

oder Renicillium angehören, können gleichfalls gebraucht werden.

Dieses Präparat ist seit über $1^1/_2$ Jahren in Amerika in Gebrauch und zwar soll es nach Angabe zahlreicher Publikationen vor allem bei dyspeptischen Zuständen verschiedenster Art von günstiger Wirkung sein. Die verschiedensten organischen Magenkrankheiten und besonders mannigfache Symptome von Verdauungsstörungen aller möglichen Art, wie ungenügende Ausnutzung der Stärke, Aufstossen, Verstopfung, Diarrhöe, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Flatulenz, Magenschmerzen, ja sogar Symptome, die anscheinend mit dem Verdauungsapparat nichts zu thun haben, wie Kopfschmerz, allgemeine Erregbarkeit, Nervosität, Oppression, Herzklopfen etc. etc. sollen dnrch Anwendung der Taka-Diastase geheilt worden sein.

Es ist ohne Weiteres klar, dass diese Angaben einer exakten Kritik gegenüber nicht stand halten können und dass bisher jede Indikationsstörung für die Anwendung der Diastase fehlt.

Im Vorhergehenden ist bereits Abnahme der Speichelsekretion resp. dadurch bedingte abnorme Trockenheit der Mundhöhle als eine Indikation für die Anwendung von diastatischem Ferment angeführt worden.

Wir haben in einer grösseren Zahl derartiger Fälle das Mittel angewandt, und besonders bei Patienten mit hohem Fieber und dadurch bedingter Trockenheit der Mundhöhle erwies sich eine Lösung der Taka-Diastase insofern günstig, als das Hinunterschlucken der Bissen anscheinend weniger Beschwerden macht. Auch in einem Falle von chronischer Diarrhöe (wahrscheinlich infolge einer Pankreaserkrankung) wandte Prof. Leo die Taka-Diastase an. Auch hier wurde die Trockenheit des Mun-

des, resp. Verarbeitung der Bissen erleichtert. Dagegen vermehrt sich die Zahl der Stühle, sodass von der weiteren Anwendung des Mittels Abstand genommen werden musste. Wie weiter unten mitgeteilt wird, wurde auch in anderen Fällen eine Beförderung der Darmperistaltik beobachtet.

Wir wandten das Mittel ferner bei verschiedenen Säuglingen an und zwar bei solchen, welche die Milch schlecht vertrugen und bei denen daher amylaceenhaltige Nahrung erwünscht erschien. Der vorher erwähnte Umstand indess, dass die Diastase eine erhöhte Darmthätigkeit bewirkt, trat der ausgedehnteren Anwendung des Mittels bei Säuglingen hindernd entgegen.

Wie vorher erwähnt wurde, findet bei Hyperacidität des Magens eine Störung der Amylolyse statt, indem die Salzsäure die diastatische Wirkung des Ptyalins aufhebt. Man hat daher bereits in solchen Fällen die Einführung von künstlichem Ptyalin und von Malzdiastase empfohlen. Boas[1]) schlägt vor, dem künstlich eingeführten Ferment etwas Natr. bicarb. oder Natr. carb. zuzufügen, um den etwaigen Säureüberfluss gleichzeitig zu tilgen.

Er giebt demgemäss in Fällen von Superacidität neben Alkalien auch Ptyalin (0,5—1,0 g) $^1/_2$ Stunde nach dem Essen und hat durch genaue quantitative Bestimmungen des Zuckergehaltes von der Wirksamkeit derselben sich überzeugen können Auch subjektiv ist die Darreichung von Diastase in sofern von günstigem Erfolg begleitet, als Amylaceen in weit grösserem Umfange genossen werden können, als ohne dieselbe.

[1]) Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 1894. Seite 324.

Ob man Ptyalin oder Malzdiastase giebt, ist an sich gleichgültig, indessen ist der Preis der letzteren ein höherer und ihre Wirksamkeit keine grössere, wesshalb er in der Regel dem ersteren den Vorzug giebt."

Es ist klar, dass trotz der Zufügung des Alkali's bei Hyperacidität die diastatische Wirkung nur kurze Zeit andauern kann Uebrigens kann man die Amylolyse im Magen dadurch verlängern, dass man die stärkemehlhaltigen Speisen in den nüchternen, also noch nicht mit sauerem Sekret gefüllten Magen aufnehmen lässt.

Prof. Leo teilt darüber mit,[1]) dass er den Patienten als erstes Frühstück, sowie zum Beginn der Mittagsmahlzeit und des Abends eine stärkemehlhaltige Speise, also Brod, eine Mehl- oder Reissuppe zu sich nehmen lässt. Die Ptyalinwirkung kann dann wenigstens eine Zeit lang in dem anfangs noch wenig sauren Mageninhalt vor sich gehen, zumal eine Mehlsuppe die Saftsekretion des Magens nur verhältnismässig wenig anregt.

Immerhin kann auch so die Wirkung des Ptyalins nicht allzulange anhalten. Es wäre daher für derartige und andere Fälle sehr erwünscht, wenn man ein diastatisches Ferment zur Verfügung hätte, welches durch die Salzsäure weniger beeinflusst wird als das Ptyalin und die Malzdiastase.

Ich habe daher auf Veranlassung von Prof. Leo und mit dessen Unterstützung die oben erwähnte Taka-Diastase in Bezug auf ihr Verhalten in Betreff der Amylolyse bei Gegenwart von Salzsäure untersucht.

Die Versuche wurden mit 1% Stärkekleister vorgenommen, zu welchem je bestimmte Mengen von Ptyalin, Malzdiastase, Takadiastase in Verbindung mit

[1]) Leo: über die therapeutische Anwendung von Diastatischem Ferment. 1896.

Salzsäure gefügt wurden. Ausser dem rein dargestellten Ptyalin wurde auch Speichel als solcher benutzt.

Es sei zunächst vorausgeschickt, das der Takadiastase selbst schon geringe Mengen eines reduzierenden und gährungsfähigen Zuckers beigemengt ist. Löst man einige Decigramm Takadiastase in Wasser auf und stellt damit Trommer'sche Probe an, so erhält man ein deutlich positives Resultat, und die mit Hefe besetzte Lösung zeigt nach mehreren Stunden ein allerdings nur minimales Bläschen von entwickelter Kohlensäure.

Die Menge des beigefügten Zuckers ist jedoch zu geringfügig, um mittelst des Polarisationsapparates erkannt werden zu können. Durch Titrierung mit Fehlingsscher Lösung ergiebt sich, dass die beigemengte Zuckermenge nur einige Centigramm beträgt. Diese Menge ist zu gering, dass sie bei den unten mitgeteilten Versuchen, die auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch machen können, vernachlässigt werden durfte.

Uebrigens ist die Wirkung der Takadiastase auf Stärkekleister eine ausserordentlich prompte und steht in der Beziehung, wie wir uns überzeugt haben, der des Speichels in keiner Weise nach, ebenso wie beim Vermengen eines dünnen Stärkekleisters mit Speichel sofort die Trommer'sche Probe positiv ausfällt, ist das auch bei einer verdünnten Lösung der Taka-Diastase der Fall.

Im folgenden seien die Versuche über die Beeinflussung der diastatischen Wirkung durch die Salzsäure mitgeteilt.

4 Kölbchen mit je 10 cbcm 1% Stärkekleister auf 0,01 % Salzsäure wurden das eine mit etwas Speichel, die andern 3 mit je 0,2 gr. Ptyalin resp. Malz- resp. Takadiastase versetzt und in den Brütofen gestellt.

Nach einigen Stunden ergab sich folgender Befund:

In dem mit Speichel, sowie in dem mit Ptyalin versetzten Kölbchen erschien schon bei blosser Besichtigung die Stärke nicht geändert zu sein. In dem mit Malzdiastase versehenen war anscheinend die ungelöste Stärkemenge etwas geringer. Dagegen erwies sich die Flüssigkeit in dem mit Taka-Diastase versehenen Kölbchen fast völlig klar.

Die Stärkereaktion mit Lugol'scher Jod-Jod-Kalium-Lösung ergab bei den mit Speichel, Ptyalin und Malzdiastase versehenen Flüssigkeiten eine stark blaue Färbung, die mit Takadiastase versetzte Flüssigkeit blieb dagegen farblos. Es war demnach in letztgenannter Flüssigkeit keine unveränderte Stärke mehr vorhanden.

Die Trommersche Probe fiel bei den mit Speichel, sowie bei den mit Ptyalin versehenen Flüssigkeiten negativ aus, dagegen ergab die mit Malzdiastase versehene Flüssigkeit deutliche Zuckerreaktion. Dieselbe Reaktion fiel bei der Takadiastase ausserordentlich stark aus.

Die quantitative Bestimmung wurde mittelst des Polarisationsapparates vorgenommen sowie durch die Gährungsmethode.

Die Speichel- und Ptyalin-Gemenge wurden hierbei frei von Zucker gefunden, in dem Malzdiastase-Gemenge fanden sich 0,27 % Maltose (auf Traubenzucker berechnet). In dem Takadiastase-Gemenge genau 1% Maltose.

Aus diesem Versuche geht also hervor, dass bei einem Prozentgehalt von 0,01 Salzsäure die Speichel resp. Ptyalin-Wirkung auf die Stärke vollständig sistiert, während durch die Malzdiastase noch ein bemerkenswerter Teil und durch die Takadiastase die Gesammtmenge der Stärke in Maltose umgewandelt wird.

Im zweiten Versuch betrug der Prozentgehalt an

Salzsäure 0,02 HCl. Das Ergebnis war diesmal nicht nur für Speichel resp. Ptyalin, sondern auch für Malzdiastase ein völlig negatives.

Dagegen erwies sich in dem Takadiastase-Gemenge wiederum die gesamte Stärkemenge als sacharificiert.

Dasselbe Resultat ergab sich bei 0,03 % Salzsäure.

Bei 0,05 % HCl. war die diastatische Wirkung des Präparates deutlich durch die Salzsäure beeinträchtigt. Immerhin betrug aber auch hierbei die sacharificirte Stärkemenge noch immermehr als 50 %.

Bei 0,1 % HCl. hörte die diastatische Wirkung auch bei der Takadiastase auf.

Die mitgeteilten Versuche beweisen demnach, das ein bemerkenswert höherer Gehalt an Salzsäure erforderlich ist, um die Wirkung der Takadiastase aufzuheben, als es bei den anderen diastatischen Fermenten der Fall ist.

Dieser letztere Umstand setzt uns nun in den Stand, dasMittel auch bei den mit abnormer Säureproduktion des Magens einhergehenden Krankheiten anzuwenden, also bei der reinen und der mit Ulcus ventriculi verbundenen Hyperacidität. Es ist bereits vorhin erwähnt, dass es zweckmässig ist, in solchen Fällen die stärkemehlhaltige Nahrung im Beginn der Mahlzeit darzureichen, weil das Ptyalin dann wenigstens noch eine kurze Zeit im Magen wirken kann. Wenn man aber zugleich die Taka-Diastase nehmen lässt, dauert die Umwandlung der Stärke im Magen erheblich länger.

In dieser Weise sind wir in einer grösseren Zahl von Fällen vorgegangen und haben uns dabei zunächst davon überzeugt, dass auch im Magen die Umwandlung der Stärke eine erheblich bessere war als vorher. In einigen Fällen verringerten sich auch die subjektiven Beschwerden, während freilich die schmerzhaften Gefühle

nur ganz wenig beeinflusst wurden. Dies kann bei einer so schwer zu behandelnden Krankheit wie es die Hyperacidität ist, nicht Wunder nehmen. Wie oben bereits erwähnt wurde, kommt der Taka-Diastase eine auffällige Wirkung auf den Stuhlgang zu. Dies machte sich bei den mit Hyperacidität behafteten Patienten bemerklich, denn die bei dieser Krankheit so häufige Obstipation verlor sich in vielen Fällen und machte einer regelmässigen Defäcation Platz.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass die Taka-Diastase in manchen Fällen mit Vorteil zu verwenden ist. Schliesslich mag noch erwähnt werden, dass sie nur einen wenig hervortretenden Geschmack hat und am besten in Form von Pulvern von 1 bis 3 Decigramm verschrieben wird, die aber wegen der hygroskopischen Eigenschaft des Präparates vor Feuchtigkeit bewahrt werden müssen. Beim Gebrauch werden die Pulver in Wasser aufgelöst und während des Essens eingenommen.

Zum Schluss liegt mir noch die angenehme Pflicht ob, Herrn Prof. Dr. Leo für die freundliche Ueberlassung dieser Arbeit und für die bei der Anfertigung derselben gütigst geleistete Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich, Heinrich Jacob Koch, evangelischer Confession, als Sohn des Restaurateurs Hans Jacob Koch und seiner Gemahlin Margaretha geb. Harms am 19. October 1871 zu Altenwerder. Nachdem ich in meiner Heimat durch Privatunterricht für das Gymnasium vorbereitet worden war, besuchte ich von Ostern 1882—Ostern 1886 das Gymnasium Johanneum zu Lüneburg, von Ostern 1886—Ostern 1890 das Gymnasium Christianeum zu Altona, ging darauf nach Lüneburg zurück und erhielt Ostern 1893 das Reifezeugniss. Mein medicinisches Studium begann ich an der Universität Georgia Augusta zu Göttingen. Im S. S. 1895 studierte ich auf der Ruperto-Carolina zu Heidelberg, im W. S. 1895/96 auf der Julia-Maximiliana zu Würzburg. Von dort siedelte ich im S. S. 96 nach Bonn über. Hier bestand ich am 18. Dezember 96 das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Göttingen: Meissner, Merkel, Peter, Wallach.

In Heidelberg: Gegenbauer, Hoffmann.

In Würzburg: v. Kölliker, Kunkel, v. Leube, Matterstock, Riedinger, v. Rindfleisch.

In Bonn: Binz, Fritsch, Köster, Leo, Rieder, Saemisch, Schede, Schmidt, Schultze, Ungar, Witzel.